
**EFICACIA Y
SEGURIDAD DE ADO-
TRASTUZUMAB
EMTANSINA EN EL
TRATAMIENTO DEL
CANCER DE MAMA
METÁSTASICO HER2
POSITIVO**

IP - 09 - 016 - 074

Setiembre 2016

Eficacia y seguridad de Ado- trastuzumab emtansina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo. IP 09-016-074

Esta evaluación se elaboró a solicitud del Sr. Ministro de Salud Pública con el fin de decidir la incorporación del fármaco e indicación antes mencionados.

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos fármacos al formulario terapéutico de medicamentos en el contexto del sistema nacional integrado de salud.

Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o en pautas de práctica clínica.

Se incluye la evidencia científica publicada hasta la fecha: 09/16

Fecha de publicación: Setiembre del 2016

Expediente de solicitud de incorporación: 12/001/1/1648/2014

Declaración de conflictos de interés. Los autores y revisores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Regina Guzmán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Supervisor Científico:	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública
Coordinación General:	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?

Guzmán R, Alemán A, Pérez Galán A. Eficacia y seguridad Ado- Trastuzumab Emtansina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con HER2 positivo. IP-09-016-074, Setiembre, 2016. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.



CONTENIDO

CONTENIDO	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
Descripción de la tecnología	6
OBJETIVOS	8
Objetivo general	8
Objetivo específico.....	8
METODOLOGÍA	8
Estrategia	8
Tipo de estudios.....	8
Población.....	8
Intervención	8
Variables de eficacia y seguridad	9
Variables de eficacia.....	9
Variables de seguridad	9
Método de búsqueda	9
Análisis y extracción de datos	10
Evaluación de la calidad y niveles de evidencia	10
RESULTADOS.....	10
Revisiones sistemáticas	10
Ensayos clínicos	10
Variables de eficacia:	13
Variable de seguridad:	15
Calidad de vida	16
Resultados de otras Agencias de Evaluación de Tecnología.....	16
DISCUSIÓN.....	17
BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

Introducción. La incidencia de cáncer de mama en Uruguay en 2007- 2011 fue de 9.171 casos para el período, con una tasa ajustada de 73,10 casos cada 100.000 habitantes, la mayor incidencia se presenta en la franja etaria de 50 a 79 años. La mortalidad en 2009- 2013 fue de 3.243 casos para el período, con una tasa ajustada de 20,47 casos cada 100.000 habitantes.

Trastuzumab emtansina (T-DM1) es un conjugado anticuerpo-fármaco que contiene trastuzumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero unido covalentemente a DM1, un inhibidor micro-tubular por lo que se lo denomina T-DM1. Este fármaco se propone como tratamiento para el cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado o metastásico que recidiva luego de varios tratamientos previos.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad de Ado- Trastuzumab Emtansina en monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo, irresecable, localmente avanzado o metastásico.

Metodología. Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECC) y la búsqueda de revisiones de la Biblioteca Cochrane, para evaluar la eficacia y seguridad de T-DM1 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HER2 positivo con múltiples tratamientos previos.

Resultados. Se encontraron dos estudios que evaluaron el tratamiento con T-DM1 en comparación con lapatinib más capecitabina (EMILIA) o versus el tratamiento de elección del médico tratante (TH3RESA). Se tomaron como variables de eficacia la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión y la respuesta al tratamiento. Las variables de seguridad fueron los eventos adversos de grado 3 o más. Ambos estudios comprobaron un aumento de la sobrevida global [HR 0,68 IC95% (0,55-0,85) y HR 0,552 IC95% (0,369-0,826), en los estudios EMILIA Y TH3RESA respectivamente] y la sobrevida libre de progresión [HR 0,65 IC95% (0,55- 0,77) y HR 0,528 IC95% (0,422-0,661), en los estudios EMILIA y TH3RESA respectivamente]. Los niveles de seguridad de la intervención fueron comparables o mejores que las alternativas terapéuticas.



Conclusiones. Trastuzumab emtansina parece ser una alternativa terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y metastásico HER2 positivo que han recibido previamente múltiples tratamientos. Se recomienda una evaluación económica antes de decidir su inclusión en la cobertura.

INTRODUCCIÓN

La etiología de la mayoría de los cánceres de mama es desconocida, si bien han sido identificados numerosos factores de riesgo. Estos factores de riesgo incluyen ser de sexo femenino, la edad de la mujer (mayor de 50 años), antecedentes familiares de cáncer de mama en edad joven, terapia prolongada de reemplazo hormonal, menopausia tardía, mutaciones en los genes BRCA1/2, entre otros.¹

En Uruguay 1 de cada 10 mujeres podrían desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida, siendo el cáncer más frecuente en las mujeres. Cada día aproximadamente 5 mujeres uruguayas son diagnosticadas de cáncer de mama. El 1% de los cánceres de mama se presentan en hombres. En nuestro país, mueren aproximadamente 2 mujeres por cáncer de mama cada día.²

La incidencia en 2007- 2011 fue de 9.171 casos para el período, con una tasa ajustada de 73,10 casos cada 100.000 habitantes (Tasa estandarizada por edad, población mundial), la mayor incidencia se presenta en la franja etaria de 50 a 79 años. La mortalidad en 2009- 2013 fue de 3.243 casos para el período, con una tasa ajustada de 20,47 casos cada 100.000 habitantes (Tasa estandarizada por edad, población mundial), la mayor mortalidad se presentó en la franja etaria comprendida entre las mujeres de 75 y mayores de 85 años.³

El tratamiento del cáncer de mama incluye tratamiento local de la enfermedad con cirugía y/o radioterapia en los primeros estadios y el tratamiento sistémico de la enfermedad con quimioterapia, terapia endocrina, terapia biológica, o combinación de éstas en estadios avanzados, tomando en cuenta la situación particular de cada paciente. La selección de la terapia considera varios factores pronósticos y predictivos como la histología del tumor, características clínicas y patológicas del tumor primario, nivel de expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)

del tumor, presencia o ausencia de metástasis, entre otros¹.

En el Uruguay, las pacientes con enfermedad loco-regionalmente avanzada o diseminada a distancia, HER2+ y que no hayan recibido tratamiento previo por su enfermedad metastásica, tienen cubierto el tratamiento con trastuzumab a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR). Incluso, las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con trastuzumab y que recaen luego de los 12 meses de finalizado el mismo, pueden ser tratados con trastuzumab (también financiado a través del FNR).

Este fármaco es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente al receptor HER2, el cual se encuentra sobre-expresado en un 20%-30% de los cánceres de mama primarios (10% según Bibliografía Nacional). Por otro lado, los pacientes con progresión de la enfermedad metastásica luego del tratamiento con antraciclinas y taxanos durante al menos 2 ciclos, y trastuzumab durante al menos 6 semanas, tienen cubierto el tratamiento posterior con lapatinib. Este fármaco presenta un mecanismo de acción diferente al trastuzumab dado que se une a los receptores del factor de crecimiento epidérmico¹.

En la actualidad los tratamientos con cobertura por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) incluyen: I) Tratamiento adyuvante con Trastuzumab del cáncer de mama primario operable; II) Tratamiento con Trastuzumab del cáncer de mama avanzado; III) Tratamiento con Lapatinib del cáncer de mama metastásico; IV) Tratamiento con Fulvestrant del cáncer de mama avanzado receptor positivo, refractario al TAM y/o IA⁴.

Descripción de la tecnología

Trastuzumab emtansina es un conjugado anticuerpo-fármaco que contiene trastuzumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión, unido covalentemente a DM1, un inhibidor microtubular, a través del enlace tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). La forma de presentación es de polvo

1 Fragmento extraído de: González-Vacarezza N, Alemán A, González G, Pérez Galán A. Eficacia y seguridad de pertuzumab para el tratamiento de cáncer de mama. IP-07-014-041, Julio 2014. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

Eficacia y seguridad de Ado- trastuzumab emtansina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo. IP 09-016-074

concentrado para solución para realizar perfusión, con una dosis indicada de 7 3,6mg/Kg en ciclos de 21 días, con reducciones de dosis en los ciclos posteriores⁵. (Ver tabla 1)

Tabla 1. Esquema para la reducción de la dosis.

Dosis inicial	3,6mg/Kg
Primera reducción	3 mg/Kg
Segunda reducción	2,4 mg/kg
Necesidad de más reducciones	Suspender el tratamiento

Fuente: European Medicines Agency. Ficha Técnica Kadcylla. Elaboración propia.

Ficha Técnica:

Fármaco: Ado- Trastuzumab Emtansina
Nombre comercial: Kadcylla®.
Forma farmacéutica: Polvo de dilución de 100 y 160 mg
Presentación: Única unidad.
Vía de administración: Intravenoso
Laboratorio: Roche
Nº de registro 43852

Se destaca en las diferentes fichas técnicas de este medicamento que para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es efectivamente (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.⁵



OBJETIVOS

Objetivo general

Asesorar sobre la inclusión de Ado- Trastuzumab Emtansina (T-DM1) al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

Objetivo específico

Evaluar la eficacia y seguridad de Ado- Trastuzumab Emtansine en monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, HER2 positivo, irresecable, localmente avanzado o metastásico.

METODOLOGÍA

Estrategia

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECC) y revisiones de Cochrane, para evaluar la eficacia y seguridad de T-DM1 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo. En caso que fuera identificada una revisión sistemática de Cochrane que cumpliera con los criterios de inclusión, la misma será actualizada.

Tipo de estudios

ECAs y ECCs que comparen la eficacia y seguridad de T- DM1 en monoterapia frente a lapatinib más cabacitabina.

Población

Mujeres adultas (18 años o más) con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, irresecable o localmente avanzado, HER2 positivo, que hayan recibido tratamiento previo con Trastuzumab más un Taxano.

Intervención

T- DM1 en monoterapia administrado por vía intravenosa en una posología de 3,6 mg por kilo cada 21 días, con reducciones posteriores de la dosis.



Variables de eficacia y seguridad

Variables de eficacia

Sobrevida global (SG): Definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, determinada por intención de tratar⁶.

Sobrevida libre de progresión (SLP): Definida como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión objetiva del tumor⁶.

Tasa de respuesta objetiva: Tasa de respuesta evaluada por la Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)⁷.

Variables de seguridad

Para los eventos adversos fueron considerados los grados 3 o mayores. De forma esquemática, los eventos adversos grado 3 son considerados severos, grado 4 potencialmente mortales o incapacitantes y grado 5 muerte debida al evento adverso⁸.

Método de búsqueda

Se realizó una búsqueda en PubMed con los siguientes términos y límites de búsqueda: "ado-trastuzumab emtansine"[Supplementary Concept] AND "Breast Neoplasms"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp]). La fecha de búsqueda fue 2 de octubre de 2016.

Se realizó una búsqueda en *Clinicaltrials.gov* el 25 de setiembre de 2016, utilizando la herramienta advance serach e introduciendo "breast neoplasms" en condition y "Ado-Trastuzumab Emtansine" en intervención, se limitó la búsqueda a estudios fase III completos. Utilizando los mismos términos se realizó una búsqueda en la base de ensayos clínicos en Cochrane Library.

Se realizó una búsqueda de informes de evaluaciones de tecnologías y evaluaciones económicas en la base Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>) el 25 de junio de 2016 bajo los mismos términos utilizados en las anteriores bases de datos, con un periodo de tiempo de las publicaciones entre 2001 y 2016.

Análisis y extracción de datos

10

Cada estudio fue revisado en forma independiente por dos revisores, para determinar si cumple con los criterios de inclusión pre-establecidos. Las discordancias fueron resueltas mediante discusión entre los revisores.

La extracción de los datos fue realizada por un revisor mediante la confección de un formulario el cual fue verificado por otro revisor independiente respecto a los datos originales. Las contradicciones en los datos fueron resueltas por consenso entre ambos revisores, verificando respecto a los datos originales.

Los datos fueron analizados por intención de tratar. Las variables dicotómicas fueron reportadas como riesgo relativo (RR) o hazard ratios (HR) con su respectivo intervalo de confianza de 95% (IC95%).

Evaluación de la calidad y niveles de evidencia

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los ECAs se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for Assessing Risk of Bias, considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento⁹. La calidad metodológica de las Revisiones Sistemáticas sería evaluada con la herramienta AMSTAR¹⁰ si las mismas fueran encontradas o elaboradas. Para la clasificación del nivel de evidencia de los estudios se utilizó la escala del Center for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford actualizado en marzo 2011¹¹.

RESULTADOS

Revisiones sistemáticas

No fueron identificadas revisiones sistemáticas de Cochrane para la población e intervención de esta evaluación.

Ensayos clínicos

La búsqueda en PubMed identificó 21 artículos, mediante la lectura del título y resumen fueron seleccionados dos ensayos clínicos fase III. Los motivos de exclusión de los artículos fueron para los casos de ensayos no controlados, variables de eficacia no comprendidas en las definidas, sub-análisis de estudios que no era de interés para



esta evaluación, estudios para poblaciones en estadios diferentes a los considerados para este informe, estudios no finalizados, así como estudios fase I y II.

La búsqueda en *Clinicaltrials.gov* identificó 53 estudios, de los cuales 8 se encontraban finalizados, de estos un estudio era fase I, cinco fases II y dos fases III. Fueron seleccionados los dos ensayos clínicos fase III.

El primer ensayo clínico identificado fue el de Verma¹² et al. (EMILIA), realizado en el año 2012, un estudio fase III, abierto, aleatorizado, realizado sobre 991 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente avanzado o metastásico, que previamente habían sido tratadas con Trastuzumab más taxano. Las pacientes fueron aleatorizadas en una relación 1:1 al grupo de TDM- 1 (495 pacientes) y lapatinib más capecitabina (496 pacientes), respectivamente.

Las pacientes incluidas en el estudio debían de tener HER2 positivo confirmado por análisis inmunohistoquímico (3+), hibridación fluorescente in situ (≥ 2), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) igual o mayor al 50%, con un estado funcional definido por Eastern Cooperative Oncology Group de 0 (paciente asintomático) y 1 (paciente con **síntomas** que le impiden realizar trabajos arduos). Fueron incluidas pacientes de forma indistinta con enfermedad medible o no medible.

Las pacientes excluidas del estudio fueron las que ya habían sido tratadas con TDM- 1, lapatinib más capecitabina, neuropatía periférica grado 3 o superior (definida por National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE], version 3.0), presentaron síntomas relacionados al sistema nervioso central, tratamiento en los dos meses previos a la aleatorización para las metástasis, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia grave en tratamiento, infarto agudo de miocardio o angina en los seis meses previos a la aleatorización.

Las pacientes asignadas a la rama lapatinib más capecitabina se auto-administran el tratamiento vía oral, dejando el registro en un reporte del paciente. Las dosis utilizadas son para lapatinib de 1200mg v/o con una primera reducción de la dosis a 1000mg y una segunda a 750mg, y la dosis de capecitabina es de 1000mg por metro cuadrado de superficie corporal con una primera reducción del 75% de la dosis y una segunda del 50%. El ciclo de tratamiento es cada 21 días.

Los autores definen que es posible suspender uno de los dos tratamientos y continuar

con el otro de forma indistinta, así como que interrupciones en el tratamiento mayores a 42 días lleva a la suspensión del mismo. 12

Las pacientes asignadas a la rama TDM-1 reciben 3,6mg por Kg de peso corporal (216 mg para una mujer de 60Kg) cada 21 días por vía intravenosa, se realizó el esquema de reducción de dosis que se describe al inicio del presente documento. Posterior a la reducción de la dosis no se permitió el aumento de la misma y una interrupción mayor a 42 días llevó a la suspensión del tratamiento. Se continúa el tratamiento hasta la aparición de efectos adversos o progresión de la enfermedad.

Las pacientes fueron evaluadas cada seis semanas, así como una evaluación 30 días después de finalizado el tratamiento. Se realizaron evaluaciones de laboratorio y ecocardiogramas durante el estudio para evaluar la línea de base y potenciales eventos adversos.

El segundo estudio encontrado fue el de Krop¹³ et al. (TH3RESA) finalizado en el año 2013, un estudio fase III, abierto, aleatorizado, realizado en 146 centros de 22 países Europa, América del Norte y Sur y Asia. Un total de 602 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente avanzado o recurrente o metastásico y que progresaron, fueron aleatorizadas en una relación 2:1 a Trastuzumab Emtansina (402) o la mejor opción definida por el médico (185). Las pacientes elegibles debían ser mayores de 18 años, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 50\%$, con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (0-2) y portadoras de cáncer de mama avanzado HER2 positivo (irresecable localmente o que hubiera progresado habiendo recibido dos o más regímenes dirigidos a HER2, incluyendo trastuzumab y lapatinib, y terapia con taxano. Trastuzumab Emtansina fue administrado a dosis de 3,6 mg / kg por vía intravenosa cada 21 días.

La aleatorización fue realizada por bloques utilizando un sistema web de asignación. Las participantes fueron estratificadas por región del mundo para el análisis, número de regímenes de tratamiento previo (2 o 3 o más de 3) y presencia de enfermedad visceral.

Los principales criterios de exclusión fueron: la participación previa en una ensayo clínico de Trastuzumab Emtansina, neuropatía periférica grado 3 o más severa (definida por National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0), metástasis en el sistema nervioso central sin tratamiento o

sintomáticas, o que requieran radiación, cirugía o terapia con corticosteroides para controlar los síntomas un mes previo de la aleatorización, historia de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, e historia de infarto de miocardio o angina inestable en los 6 meses previos al ingreso al estudio.

Los pacientes asignados a Trastuzumab Emtansina recibieron 3,6 mg / kg por vía intravenosa cada 21 días. En los casos de requerimiento de una reducción de la dosis, se indicó primero 3,0 mg / kg y luego 2,4 mg / kg. Los pacientes que recibiendo Trastuzumab Emtansina a dosis de 2,4 mg / kg, desarrollaron un evento adverso que requirió una nueva reducción de la dosis, o debieron realizar interrupciones de dosis de hasta 42 días (a partir de la última administración), fueron retirados del estudio.

Se permitió la reducción de dosis de tratamiento para los casos de eventos adversos relacionados al trastuzumab como ser: trombocitopenia, hepatotoxicidad, toxicidad neurológica, cardiotoxicidad, toxicidad pulmonar, reacciones relacionadas con la infusión o hipersensibilidad o cualquier otra toxicidad relacionada con el tratamiento clínicamente significativa. La terapia del grupo control fue definida en cada caso pero básicamente incluyó quimioterapia, hormonoterapia si calificaba, tratamientos dirigidos a la condición HER2+ (agentes únicos o combinados). La radioterapia paliativa no fue aceptada como tratamiento alternativo. Luego del 2012, a partir de que el estudio de Verma et al. fuera publicado, varios participantes de la rama control que tenían enfermedad progresiva, realizaron el cruzamiento al grupo Trastuzumab Emtansina comenzando con dosis de 3,6 mg / kg por vía intravenosa.

La evaluación del tumor se realizó cada 6 semanas durante 54 semanas y luego cada 12 semanas hasta tanto hubiera progresión o muerte.

Además de la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión y la respuesta al tratamiento, así como la presencia de efectos adversos, se evaluó la calidad de vida a través del European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30, previo al inicio de cada ciclo de tratamiento.

Variables de eficacia:

Estudio EMILIA

En relación a las variables de eficacia, la variable principal, sobrevida global fue evaluada en dos cortes, uno a los 13 meses y otro a los 19 meses. En el primer análisis ocurrieron 223 muertes, el HR fue de 0,62 (IC95% [0,48-0,81] P= 0,0005). El



segundo análisis reporta 331 muertes y una sobrevida global media de 30,9 meses para TDM-1 frente a 25,1 meses para lapatinib más capecitabina (diferencia bruta: 5,8 meses), el HR fue de 0,68 (IC95% [0,55-0,85] P< 0,001). 14

Para la sobrevida libre de progresión la mediana para lapatinib más capecitabina fue de 6,4 meses, mientras que para TDM- 1 fue de 9,6 (diferencia bruta: 3,2 meses), con un HR para progresión o muerte por cualquier causa de 0,65 (IC95% [0,55-0,77], P< 0,001). Se destaca que este beneficio es menos evidente para la población de mujeres de 75 años o más, así como en aquellas pacientes con enfermedad visceral o aquellas pacientes incluidas con enfermedad no medible.

La tasa objetiva de respuesta fue mayor para el grupo tratado con TDM- 1 en el 43,6%; (IC95% [38,6- 48,6]), frente a lapatinib más capecitabina 30,8% (IC95% [26,3-35,7]; P <0,001), así como también fue a favor de TDM-1 la duración media de la respuesta con 12,6 meses frente a 6,5 meses de lapatinib más capecitabina.

Estudio TH3RESA

La mediana de seguimiento para el grupo intervención fue 7.2 meses y para el grupo control 6.5 meses. La sobrevida global fue mayor para el grupo Trastuzumab Emtansina (61 muertes en 404) comparado con el grupo control (44 muertes en 198) con un HR de 0,552 [IC95% 0,369-0,826] p=0,0034 (este resultado no alcanzó los límites de significancia previamente fijados, pero muestran una tendencia).

La mediana de la sobrevida libre de progresión fue 6,2 meses (IC95% 5,59-6,87) versus 3,3 meses (2,89-4,14), respectivamente (estratificado HR 0,528 [IC95% 0,422-0,661] p<0,0001).

En pacientes con enfermedad medible en la línea base, 108 (31%) de 345 pacientes en el grupo Trastuzumab Emtansina lograron una respuesta objetiva en comparación con los 14 (9%) de 163 en el grupo control (diferencia 22, 7% [IC del 95%: 16,2-29,2]; p <0,0001). La duración media de la respuesta fue de 9,7 meses (IC95%: 6-10) en el grupo de Trastuzumab Emtansina, pero no se había alcanzado al momento del análisis el tiempo para definir la duración de la respuesta objetiva en los 14 pacientes del grupo control.

Variable de seguridad:

Estudio de EMILIA

Se reportaron eventos adversos graves en el 18% (88 pacientes) tratadas con lapatinib más capecitabina y 15,5% (76 pacientes) para el grupo tratado con TDM- 1. La tasa de incidencia de eventos adversos graves, grado 3 o mayor fue de 57% para lapatinib más capecitabina y de 40,8% para el grupo tratado con TDM- 1. Los eventos adversos más frecuentes de grado 3 o 4 para las pacientes tratadas con TDM- 1 fueron trombocitopenia (12,9%) y aumento de la concentración sérica de aspartato aminotransferasa (4,3%) y alanina aminotransferasa (2,9%).

TDM-1 presentó una frecuencia mayor de eventos hemorrágicos, 29,8% de las pacientes frente al 15,8% de las pacientes tratadas con lapatinib más capecitabina, la mayor parte de estos fueron informados entre el primer y segundo ciclo de tratamiento. Los investigadores informan que mediante la reducción de la dosis fue posible continuar con el tratamiento. La presencia de hiperbilirrubinemia fue mayor para el grupo tratado con lapatinib más capecitabina, presentando este evento adverso el 8,2% de las pacientes frente a 1,2% para el grupo tratado con TDM-1.

Tres pacientes en cada una de las ramas de tratamiento presentaron una disminución de la FEVI menor al 40%, una única paciente en el grupo tratado con TDM-1 presentó disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y ninguna en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina.

La mayor parte de las muertes se debieron a progresión de la enfermedad, el 96,1% (123 muertes) en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina y el 96,8% (91 muertes) en el grupo tratado con TDM-1. Cinco muertes ocurrieron dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de tratamiento, cuatro de estas muertes fueron en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina (enfermedad coronaria, insuficiencia multiorgánica, coma, e hidrocefalia) y una muerte en el grupo tratado con TDM-1 (encefalopatía metabólica después de la progresión en el SNC).

Los resultados de seguridad fueron similares en todos los análisis de subgrupo en cuanto a la significancia estadística de las diferencias.

El estudio TH3RESA

Durante el período de tratamiento planificado, uno o más eventos adversos (independientemente de su relación con el tratamiento) se informaron en 377 (94%)

de 403 pacientes que recibieron Trastuzumab Emtansina y 163 (89%) de los 184 pacientes del grupo control. La incidencia ajustada de todos los tipos de eventos adversos fueron 1789 por 100 pacientes-año en el grupo Trastuzumab Emtansina y 2014 por cada 100 pacientes-año en el grupo control. Una menor proporción de pacientes en el grupo de Trastuzumab Emtansina informaron eventos adversos grado 3 o más comparado con el grupo control; la incidencia ajustada fue de 139 eventos por 100 pacientes-año en el grupo Trastuzumab Emtansina y 287 eventos por cada 100 pacientes-año en el grupo control.

Se constató una incidencia de efectos adversos severos (grado 3 o más), para la trombocitopenia, de 19 casos (5%) con Trastuzumab Emtansina y de tres casos (2%) en el grupo control. Por el contrario, el grupo control presentó un aumento de la incidencia de neutropenia severa con 29 casos (16%) vs 10 casos (2%) en el grupo de pacientes que recibió Trastuzumab Emtansina. La frecuencia de neutropenia febril fue 1 (<1%) vs 7 (4%), la frecuencia de diarrea 3 (<1%) vs ocho (4%). El número de pacientes con eventos adversos graves fue 74 (18%) en el grupo Trastuzumab Emtansina y 38 (21%) en el grupo control. Ninguna de las pacientes tuvo una disminución de la FEVI a menos del 40% en ninguno de los grupos.

Se observaron muertes por eventos adversos en 3 pacientes en el grupo trastuzumab y uno en el grupo control. Las muertes relacionadas al tratamiento ocurrieron en tres (<1%) de los pacientes que recibieron Trastuzumab Emtansina (encefalopatía hepática, hemorragia subaracnoidea y neumonitis) y en un paciente (<1%) en el grupo control (edema pulmonar no cardiogénico).

Calidad de vida

Los resultados de calidad de vida, no fueron reportados en el estudio TH3RESA pero si en el EMILIA en el que se comprueba una mejor calidad de vida en el grupo intervención durante la sobrevida libre de progresión. En base a la proporción de pacientes en el status ECOG 0, 1 y 2 en cada rama se calcula un hazard ratio que es 0.44 (IC95% 0.31-0.64), 0.63 (IC95% 0.47-0.85), y 0.41 (IC95% 0.19-0.92).

Resultados de otras Agencias de Evaluación de Tecnología

Se realizó la búsqueda en la base de datos de la Universidad de York no encontrando ETS para el fármaco y las indicaciones de la presente evaluación.

Se realiza la búsqueda en el sitio del International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) de documentos para establecer políticas de cobertura, seleccionando los países con sistemas de salud de características similares al sistema de salud uruguayo. 17

La evaluación realizada por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de diciembre (2015)¹⁴, no recomienda la inclusión del TDM- 1 en el sistema de salud inglés por considerar que el costo del tratamiento se encuentra por arriba de los rangos de costo- efectividad. De acuerdo a la información aportada por el laboratorio, que incluye la evaluación económica, (se agregan gasto asociados a la administración, eventos adversos, etc), entiende que el ICER para Trastuzumab Emtansina comparado con lapatinib más capecitabina es de 166.429 £ por AVAC ganado (costos incrementales 80.971 £).

Por otro lado, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)¹⁵ recomienda el uso de TDM- 1 para el tratamiento estudiado en la presente evaluación, si bien considera que el mismo puede no ser costo- efectivo.

Para el sistema de salud francés la Haute Autorité de Santé (HAS), recomienda el uso de TDM- 1 para las mismas indicaciones de la presente evaluación por considerar que el mismo es una alternativa terapéutica recomendable para el sistema de salud francés¹⁶.

DISCUSIÓN

La bibliografía analizada (estudios pivotaes) han demostrado una mayor eficacia en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y respuesta en el grupo tratado con Trastuzumab Emtansina que en el grupo control. El perfil de seguridad también es superior al de las alternativas terapéuticas. Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, recurrente metastásico con múltiples tratamientos previos podrían beneficiarse de esta terapéutica siempre que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión de las poblaciones de los estudios. Es recomendación de esta División la evaluación clínica y económica de este fármaco antes de decidir su ingreso al FTM ya que el perfil económico de la droga puede sobrepasar los umbrales nacionales.

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2013. Disponible en: www.NCCN.com
2. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC). Cáncer de mama. Mayo 2016. Disponible en: http://www.comisioncancer.org.uy/uc_213_1.html
3. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC). Registro Nacional de Cáncer. Cáncer de mama en Uruguay. 2014. Disponible en: http://www.comisioncancer.org.uy/uc_357_1.html
4. Fondo Nacional de Recursos (FNR): "Tratamiento sistémico del cáncer de mama con trastuzumab, lapatinib y fulvestrant", Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Mayo 2014. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_can_mama_2014_v2.pdf
5. European Medicines Agency. ANEXO I . Ficha Técnica o resumen de las características del producto. Kadcyla, INN trastuzumab emtansine. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf
6. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Mayo 2007. Disponible en. www.fda.gov.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
8. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. Fecha de publicación: Agosto, 2006.
9. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration s.l.: 2011, Versión 5.1.0 (updated March 2011). Available from www.cochrane-handbook.org.
10. Beverly J. Shea, Lex M. Bouter, Joan Peterson et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *Plos One*. 2007;



<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0001350>.

11. Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes. *Levels of evidence*. Center for Evidence Based Medicine, 2009. Versión en inglés: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=4590> Versión en español: http://www.cebm.net/mod_product/design/files/niveles-de-evidencia-en-ortopedia.pdf.
12. Verma, S, Miles, D, Gianni, L, Krop, I. E, Welslau, M, Baselga, J, Fang, L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2012. 367(19), 1783-1791. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1209124#t=article>
13. Krop E, Kim S, González-Martín A, LoRusso P, Ferrero J, Smitt M, Yu R, Leung A, Wildiers H, on behalf of the TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 689–99.
14. NICE. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane (TA371). 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta371/resources/trastuzumab-emtansine-for-treating-her2positive-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-after-treatment-with-trastuzumab-and-a-taxane-82602784201669>
15. CADTH. Trastuzumab emtansine for Metastatic Breast Cancer – Pan Canadian Oncology drug review. Final Recommendation. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-kadcyla-mbc-fn-rec.pdf>
16. Haute Autorité de Santé. KADCLYLA® (trastuzumab emtansine) – Avis d'efficience. 2014. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1735595/fr/kadcyla-trastuzumab-emtansine-anticorps-ciblant-le-recepteur-her-2-couple-a-un-cytotoxique